

ACADEMIA DEL PLATA.**Sesión del día 2 de septiembre de 2005.****SITUACIÓN ACTUAL EN INVESTIGACIONES CON CÉLULAS TRONCALES**

La conformación de un nuevo organismo, a partir de la fecundación, en cualquier especie diploide, incluye dos procesos celulares claramente discriminados: el crecimiento y la diferenciación.

El crecimiento se logra, entre otros mecanismos, mediante el aumento del número de células. Este aumento se opera a través de la división celular llamada mitosis.

Cada organismo es un complejo de órganos, sistemas y tejidos, en los que se cumplen funciones de muy diversa naturaleza. Todas ellas ocurren en el interior de la células. Por lo tanto, esta pequeña "usina" biológica que es cada célula se ocupa magistralmente (y maravillosamente) de llevar a cabo determinada función específica (o determinadas funciones específicas). Cuando una célula cumple más de una función, cuenta para ello con más de un sistema ejecutor.

Si bien, lo que llamamos "metabolismo" que constituye el conjunto de estas funciones mencionadas, es patrimonio de la célula; otros requerimientos del órgano, o del sistema, o del organismo en general, requieren de la participación de algunos mecanismos diferentes (y, para la ciencia, relativamente nuevos). Se trata de las señales eléctricas y electroquímicas que establecen comunicaciones intercelulares: el lenguaje de las células en su intercomunicación permanente.

La diferenciación celular, a diferencia del crecimiento, es un proceso mediante el cual, a partir de células primordiales muy indiferenciadas (es decir, sin otra función específica actual), se generan las diferentes clases de células que están destinadas a conformar las diferentes partes del organismo. Cada parte del organismo cumplirá – entonces - funciones que le serán privativas. De este modo comenzamos a tener estirpes celulares diferentes que se especializan para aportar su producto al conjunto de la función del organismo, del tejido o del sistema.

Por el momento debemos tener en cuenta que esta especialización responde a dos factores causales: por una parte: la información genética contenida en los cromosomas; y – por otra - las señales

extracelulares con que el conjunto de células que trabaja cooperativamente, se comunica entre sí.

De modo que la primera célula de un organismo superior tiene, en potencia, todas las funciones que desarrollarán, en la vida adulta, los diversos sistemas orgánicos. Esta riqueza extraordinaria, que culminará en una altísima especialización para funciones muy diferentes, está contenida en la cigota de cualquier ser vivo.

A medida que el crecimiento por mitosis incrementa el número celular de esta cigota, también se establecen funciones definidas para grupos celulares específicos que están destinados a cumplir un determinado rol y no otro.

A esto llamamos "diferenciación". Este proceso de diferenciación es relativamente irreversible. Y además, no todas las estirpes celulares tienen la misma capacidad de regeneración en respuesta al daño. Una célula de la epidermis se regenera con más facilidad que una del SNC.

El envejecimiento, que es también envejecimiento celular, significa la pérdida de la capacidad funcional de algunas células a medida que transcurre el tiempo.

Algo parecido, pero no exclusivamente dependiente del factor tiempo, ocurre con ciertas enfermedades llamadas "degenerativas", en las que - por fallas en la usina celular o en la señales intercelulares - el rol o los roles no se cumplen adecuadamente. La pérdida de la función celular acarrea la disminución, o aún la desaparición total, de la función del órgano involucrado.

El sueño celosamente acariciado por la medicina contemporánea es el reemplazo de estas funciones perdidas, o mejor aún, la prevención de dicha pérdida.

La reparación es, hoy, en nuestra medicina tecnológicamente avanzada, posible de alguna manera, para ciertas condiciones.

Pero, sería ideal que esta reparación o prevención ocurriera no mediante compleja aparatología al estilo de "simuladores" (el ejemplo típico es la "diálisis" para reemplazar la función renal), sino mediante procesos naturales que permitieran reencausar o reparar la funcionalidad celular perdida. Esto quiere decir, mediante "imitación" de la naturaleza del modo más fiel y "natural" posible.

Aquellas células madres, indiferenciadas, y por lo tanto pluripotentes o totipotentes, que reciben el nombre de stem cells o células estaminales o troncales, tan abundantes en el embrión, no desaparecen por completo en la vida adulta.

En el hombre se las puede encontrar en la médula ósea, que genera la producción permanente de células sanguíneas; pero también en se las ha podido aislar del tejido muscular, de los vasos sanguíneos, del corazón, del cerebro, del ojo, etc. La proporción en que estas células indiferenciadas están en los distintos órganos adultos varía, pero siempre es una proporción mínima con respecto al tejido diferenciado. Una de las principales fuentes de stem cells lo constituye el cordón umbilical de RN, donde se las puede encontrar en una proporción de hasta 1/10.000.

Pero el sitio por excelencia para rescatar stems cells es el embrión temprano. Prácticamente todas sus células son pluripotentes en los primeros estadios de su desarrollo.

La diferencia funcional más significativa entre las stem cells "ocultas" en tejidos adultos y las embrionarias reside en que aquellas probablemente tienen más limitada sus posibilidades: una célula madre neuronal podrá diferenciarse en algún tipo de célula nerviosa (glía o neurona), pero no en otra de un tipo celular diferente, por ej la médula ósea. Las stem cells de cordón umbilical son capaces, por lo menos de diferenciarse en todas las clases de células sanguíneas. Hallazgos relativamente recientes pusieron de manifiesto que células embrionarias del corazón son capaces de regenerar hueso y cartílago. Todas estas afirmaciones se refieren a experimentos de laboratorio muy recientes, y aún sin conclusiones medianamente definitivas.

En el proceso incipiente de desarrollo del embrión humano, la fertilización señala la constitución de la célula-huevo o cigota, mediante la restitución del número cromosómico de la especie. En nuestra especie, la singamia (significando con ello la desaparición del estadio de dos pronúcleos, la fusión de ambos, y el "reconocimiento cromosómico" en el uso celular), se completa dentro de la primeras doce horas posteriores al primer contacto del espermatozoide con el ovocito. La primera división celular de esta célula-huevo ocurre aproximadamente 30 hs después de la singamia. Así comienza el que se conoce con el nombre de proceso de "segmentación". La dos células hijas, producidas por miosis, reciben el nombre de "blastómeras". Aproximadamente 3 días después de la fertilización, la cigota, ya de 16 blastómeras y con el nombre de "mórula", hace su aparición en el útero materno. Hasta ahora estaba flotando en la trompa. En el 4º día se forma una cavidad central en esta pequeña masa celular que es la mórula, y ahora la llamamos "blastocisto". En el blastocisto, la "cavidad del blastocisto" define dos zonas claramente diferentes: una de

ellas dará origen a las estructuras de fijación del embrión en la pared interna del útero (trofoblasto) y la otra dará lugar al embrión propiamente dicho. Al 5º día ocurre la implantación. En el período que transcurre entre el 7º y 12º día ocurre la aparición de la cavidad amniótica, en contraste con la cual se diferencia el "disco embrionario". A partir del día 14 o 15 ya se vislumbra el eje craneo-caudal, y las tres capas celulares primitivas en el embrión (endodermo, mesodermo y ectodermo). Hacia la 4ª semana se inicia el desarrollo del SNC (notocorda, placa neural, pliegue neural, tubo neural); y a partir de aquí, ya está prácticamente todo definido en la organización estructural del nuevo ser. Le falta crecer y terminar de completar su desarrollo.

Pero un embrión humano de cinco días, con una dotación de 40 células, se ha convertido en el recurso más "rentable" para la obtención de células troncales. (Lo de rentable se relaciona con la eficacia). A partir de él, en una cápsula de cultivo es posible obtener, mediante resiembras programadas, unas doscientas variedades celulares diferentes, o perpetuar la estirpe en situación de indiferenciación, para ser utilizada como "banco de células troncales". Esto se llevó a cabo por primera vez en 1998, en EEUU, en la Universidad de Wisconsin. James Thomson, comunicó por primera vez al mundo científico el uso de células embrionarias humanas para establecer una línea de células estaminales. Desde entonces, una carrera desenfrenada permitió que otros países pretendieran el liderazgo en la materia. En este sentido debo mencionar, en primer término a Gran Bretaña.

No entraré en cuestiones técnicas que tienen que ver con los riesgos que entraña el control de la diferenciación celular en embriones cultivados, pero sí quisiera detenerme unos minutos para repasar cuál es la situación del asunto, al día de hoy, en el mundo.

Situación actual:

Hablar de stem cells, en el mundo de hoy, es sinónimo de hablar de células de clones embrionarios humanos.

Con clonación embrionaria se trabaja actualmente, con gran impulso, en Corea del sur y Gran Bretaña. Pero también en otros países del mundo, inclusive en EEUU, donde Bush prohibió estos trabajos, en 2001, exclusivamente para la administración pública.

Existen, oficialmente comunicadas, 155 tipos diferentes de líneas de células madre, de clones humanos, en el mundo (70 en EEUU, 33 en

Suecia, 24 en Corea del Sur, , 10 en India, 7 en Singapur, 5 en Israel, 3 en Gran Bretaña, 2 en España y 1 en Irán).

Mientras en EEUU sólo se permite trabajar con embriones de desecho de fertilización, en Gran Bretaña y en Corea del Sur se autoriza la creación de clones humanos con finalidad terapéutica desde 2001 y 2004 respectivamente.

En EEUU, el estado de California, tiene, a partir de inversiones privadas, un presupuesto de 300 millones de dólares anuales, durante los próximos 10 años. (Tom Okarma, presidente de Geron, la compañía de Menlo Park, California, que financió el descubrimiento de James Thomson, se dedica a buscar financiación para nuevas líneas celulares con clones humanos, y dispone actualmente de 12 colonias nuevas, adecuadamente patentadas, y supone que en 2006 obtendrá autorización federal para trabajar con pacientes con lesiones de la médula espinal).

Actualmente existen protocolos de investigación para: tratamiento de lesiones del músculo cardíaco; reparación de cartílago en artritis reumatoidea; incremento de la producción de dopamina en pacientes con mal de Parkinson; capacitación de células para funciones pancreáticas en pacientes con diabetes tipo 1 (secreción de insulina), y- por supuesto- en oncohematología, especialidad en la que desde hace muchos años se trabaja con éxito en trasplante de médula ósea homólogo y aún heterólogo en enfermedades de la sangre como las leucemias.

Se supone que, en muy poco tiempo, la mayor competencia en la carrera por la obtención de resultados terapéuticos con stem cells, provendrá de Singapur.

El asunto consiste en desarrollar las línea celulares, y – tan importante como esto, y posiblemente aún más complicado - en estandarizar los preparados obtenidos, al estilo de lo que ocurre con los preparados farmacéuticos, con los cuales es posible determinar dosis, con gran precisión, por la uniformidad de los productos finales. Estos dos requisitos son iniciales para los protocolos de "terapia con células troncales".

Reflexión Ética:

Una de las reflexiones éticas que no podemos soslayar, en el empleo de *células madre embrionarias*, se refiere precisamente a la procedencia de las mismas. El principal fundamento, para el cuestionamiento moral del trabajo con *células madre embrionarias*, tiene su eje en razones ontológicas. Un embrión humano clonado reconoce una esencia idéntica a la de todo ser humano. Es un ser humano con todas las

potencialidades de cualquier otro embrión, aunque éste será destinado a su destrucción para el aprovechamiento utilitario de sus células indiferenciadas. De modo que, al obtener y procesar *células madre de un embrión humano*, se está haciendo uso degradante del ser humano que hay en él.

Elba Martínez Picabea de Giorgiutti.